

## XP-002054309

1/1 - (C) WPI / DERWENT  
AN - 80-10342C ç06!  
PR - JP780070761 780614  
TI - Agent for treating ulcers of digestive tracts and  
wounds - contg. 1,4-di:amino-butane or its salts  
IW - AGENT TREAT ULCER DIGEST TRACT WOUND CONTAIN DI AMINO  
BUTANE SALT.  
PA - (MEIT ) MEITO SANGYO KK  
PN - JP54163819 A 791226 DW8006 000pp  
ORD - 1979-12-26  
IC - A61K31/13  
FS - CPI  
DC - B05  
AB - J54163819 Treating agent of ulcer of digestive tracts  
and wound (including cutaneous ulcer) contains  
1,4-diaminobutane or its pharmaceutically acceptable  
mineral or organic acid salt.  
- In acute toxicity test 1,4-diaminobutane sulphate was  
found to have LD50 values of 3.5g/Kg (mice, p.o.) and  
0.8g/Kg (mice, i.v.); and 4.5g/Kg (rat, p.o.). Dosage  
0.5-100 (1-50) mg/Kg/day for adult for treating ulcers  
of digestive tracts; 10mg-5g pref. 20mg-3g, per day for  
treating skin wounds. In a formulation example,  
tablets were prepd. form 1,4-diaminobutane  
dihydrochloride 70 pts., lactose 10 pts., polyvinyl  
pyrrolidone 8 pts., talc 10 pts. and starch 2 pts.

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑩ 特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

昭54-163819

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 31/13

| 識別記号 | 日本分類       |
|------|------------|
| ACJ  | 30 G 126.1 |
| ACL  | 30 H 34    |
| ADA  | 30 H 342   |
|      | 30 H 36    |

庁内整理番号 ④公開 昭和54年(1979)12月26日

6667-4C

6667-4C

6667-4C

発明の数 2

[illegible]

(全 5 頁)

## ⑤消化管潰瘍ならびに創傷処置剤

名古屋市西区山田町中小田井字  
勘堀63

②特 願 昭53-70761

⑦発明者 花井弘美

②出 願 昭53(1978)6月14日

名古屋市名東区高間町280

⑦発 明 者 水谷彰宏  
名古屋市西区東岸町2-48 東  
岸井306

⑦出 願 人 名糖産業株式会社

名古屋市西区笹塚町2丁目41番  
地

同 小川孝雄

⑦代理人 弁理士 小田島平吉 外1名

● ● ●

① 〔発明の名称〕

消化管潰瘍ならびに創傷処常用

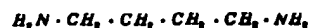
## 2. 【特許請求の範囲】

1 1, 4-ジアミノブタン又はその医薬的  
許容し得る塩酸塩もしくは有機塩塩を有効成分と  
して含有することを特徴とする消化管機能補助剤。

2 1, 4-ジアミノブタン又はその塩酸の  
許容し得る酸濃度もしくは有機酸塩を有効成分と  
して含有することを特徴とする創傷処置剤。

## 2. 【発明の詳細な説明】

本發明以下所示、



て扱われる 1、4-ジアミノブタン（別体プロ  
レッシン）又はその医薬的に許容し得る塩酸塩も  
しくは有機塩酸塩を有効成分として含有することを  
特徴とする消化管薬品ならびに創傷・皮膚薬品を

包含する」の予防、治療に有用な処置例に列す。

本発明の用途例にかいて利用する上記 1、4-ジアミノブタンは公知化合物であつて、生体組織中においては細胞増殖の過程と関係のあることが知られている。このような 1、4-ジアミノブタンもしくはその二塩酸塩に因して、肝疾患治療剤としての利用が提案されている（特開昭 52-99224 号）。この提案によれば、D-ガラクトサミン誘発肝炎に対して、1、4-ジアミノブタンが減毒活性を示すことが、動物試験により開示されている。

本発明者等は 1, 4-ジアミノブタンの炭素作用に關して種々食料の飼料、1, 4-ジアミノブタン又はその塩基的に許容し得る炭酸塩もしくは有機酸塩が、従来公知の代乳の飼料化畜産用途用であるジメチル炭酸エステルアルミニウム塩やソルコセリル<sup>®</sup>などに比して、予選外に優れた飼料

化胃潰瘍効果を示すことを発見した。

更に、該化合物は皮膚障害（皮膚潰瘍）を包含する1に対して優れた治療効果を示し、広義の創傷治癒剤としても有用であることを発見した。

従つて、本発明の目的は、1, 4-ジアミノブタン又はその医薬的に許容し得る塩酸塩もしくは有機酸塩を有効成分として含有することを特徴とする消化管潰瘍処置剤及び創傷治癒剤を提供することである。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は、以下の記載から一層明らかとなるであろう。

本発明で用いる有効成分1, 4-ジアミノブタンは、沸点158°~160℃、比重0.877、融点27~28℃の水、アルコール可溶性白色結晶性塩基性物質であつて、純度では、通常、瓶状であるが、これを塩酸塩とえば塩酸塩や硫酸塩などの

- 8 -

塩、フマル酸塩、マレイン酸塩の如き有機酸塩を示すことができる。このような塩は、1, 4-ジアミノブタンと塩酸もしくは有機酸とを、好ましくは水溶液中で冷却混合し、例えばメタノールなどの有機溶媒を加えて生成物を析出せしめることにより容易に形成することができる。

本発明の有効成分の薬理効果についての動物試験の成績について以下に示す。

〔I〕 実験的消化管潰瘍に対する本発明化合物の薬理効果。

〔I-1〕 作酸潰瘍：-

Takagiらの方法〔*Japan J Pharmacol* 18(9)1968〕に準じて1群15匹のウイスター系雄性ラットを用いて実験を行った。麻酔下に開腹し胃の縦溝下に10mg作酸を0.5ml注入し、前後2日目より11日間、1日3回、1, 4-ジアミノブタン塩酸塩を経口投与した。最終投与の

- 5 -

特開昭54-163819(2)

塩酸塩とした場合には分解点約300℃以上の結晶性粉末となる。又、有機酸塩とえば酢酸塩などの塩酸塩とした場合にも結晶性粉末となる。

本発明の有効成分1, 4-ジアミノブタンは、前述の様に生体組織中にも存在していることから、その毒性はほとんどないといえるが、今その急性毒性値を示せば次の通りである。

第1表 1-4ジアミノブタン塩酸塩の急性毒性

| 動物  | 投与経路 | LD <sub>50</sub> |
|-----|------|------------------|
| マウス | 経口   | 3.5g/kg          |
| マウス | 静脈内  | 0.8g/kg          |
| ラット | 経口   | 4.5g/kg          |

本発明において利用できる1, 4-ジアミノブタンの塩酸塩としては、医薬的に許容し得る塩酸塩及び有機酸塩のいづれでもよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩の如き有機酸塩及び例えば、酢酸塩、酪酸

- 4 -

鹽日胃を摘出し、潰瘍部の長さおよび直径を測定し次式より潰瘍指数および治癒率を算出し、作酸潰瘍に対する効果を求めた。

$$\text{潰瘍指数 (ul)} = \text{長さ (mm)} \times \text{直径 (mm)}$$

$$\text{治癒率(\%)} = \frac{\text{対照群の潰瘍指数} - \text{試験群の潰瘍指数}}{\text{対照群の潰瘍指数}} \times 100$$

次にその試験結果を示せば第2表のとおりである。

第2表 作酸潰瘍に対する効果

| 供試物                | 動物数 | 投与量 (mg/kg) | 投与経路 | 潰瘍指数     | 治癒率 (%) |
|--------------------|-----|-------------|------|----------|---------|
| 対 照                | 15  | -           | 経口   | 10.1±2.1 | -       |
| 1-4ジアミノブタン塩酸塩      | 15  | 250         | "    | 6.9±2.0  | 81.7    |
| 炭酸塩酸エステルアルミニウム(比較) | 15  | 250         | "    | 10.0±2.8 | 1.0     |

〔I-2〕 ストレス潰瘍：-

Watanabeらの方法〔*Chem. Pharm. Bull.*, 14:

- 6 -

101~107(19661)に於いて1群10匹のクイスター系雄ラットを用いて実験を行った。すなわち、24時間絶食後四肢を金網に固定し、胸部短状突起まで $20 \pm 1^\circ$ の冷水に10時間浸した。なお、1,4-ジアミノブタン二塩酸塩は四肢固定直後と5時間後にそれぞれ250mg/kgずつ投与した。屠殺後、胃を摘出して発酵に発生したガス量と噴霧器よりストレス量に対する効果を求めた。なお噴霧量は、次の基準により、点数化して判定した。

- ほとんど噴霧を認めない。.....1
- 小さな噴霧を少数認める。.....2
- 小さな噴霧10個程と大きな噴霧1~2個認める。.....3
- 小さな噴霧多数と大きな噴霧数個認める。.....4

次にその試験結果を示せば第8表のとおりである。

第8表 ストレス量とガス発生量に対する効果

| 試 験 物               | 加圧数 | 投与量 (mg/kg) | 投与時期 | 噴霧数      | 噴霧量    |
|---------------------|-----|-------------|------|----------|--------|
| 対 照                 | 10  | -           | 投 与  | 16.1±3.8 | 26±0.4 |
| 1,4-ジアミノブタン二塩酸塩     | 10  | 250         | 投 与  | 9.5±2.4  | 25±0.2 |
| 既述試験エスチルアルミニウム (比較) | 10  | 250         | 投 与  | 16.8±2.6 | 25±0.4 |

(I) 皮膚噴霧に対する本発明化合物の減痛効果。

(I-1) 網膜：-

実験は体重200g前後のクイスター系雄ラットを1群10匹用いて行つた。麻酔下に背筋正中線より約1cm離れた部分に直径5mmのスタンピングにより左右2ヶ所ずつ4個の穴を開けた。

手術翌日より7日間、1,4-ジアミノブタン二塩酸塩を10mg/kg有する軟膏を塗布した。屠殺後、網膜部の長さおよび短径を測定し、次式より網膜指数および治癒率を算出し、網膜に対する効果を求めた。

$$\text{網膜指数 (nd)} = \text{長さ (mm)} \times \text{短径 (mm)}$$

$$\text{治癒率 (\%)} = \frac{\text{対照群の網膜指数} - \text{試験群の網膜指数}}{\text{対照群の網膜指数}} \times 100$$

次にその試験結果を示せば第9表のとおりである。

(I-2) 火傷：-

実験は体重200g前後のクイスター系雄ラットを1群10匹用いて行つた。麻酔下に背筋正中線より約1cm離れた部分に左右2ヶ所ずつ100℃に沸した直径5mmの電熱線を20秒押し当てた。

手術翌日より10日間、1,4-ジアミノブタン二塩酸塩を10mg/kg有する軟膏を塗布した。屠殺後、火傷部の長さおよび短径を測定し、次式より火傷指数および治癒率を算出し、火傷に対する効果を求めた。

$$\text{火傷指数 (nd)} = \text{長さ (mm)} \times \text{短径 (mm)}$$

また治癒率は次式により求めた。

$$\text{治癒率 (\%)} = \frac{\text{対照群の火傷指数} - \text{試験群の火傷指数}}{\text{対照群の火傷指数}} \times 100$$

次にその試験結果を示せば第10表のとおりである。

第4表 創傷に対する効果

| 供試物            | 創傷指数<br>(ml) | 治癒率<br>(%) |
|----------------|--------------|------------|
| 対 照            | 198±0.25     | -          |
| 1-4ジアミノブタン二塩酸塩 | 112±0.17     | 42.0       |
| ソルコセリル軟膏(比較)   | 190±0.27     | 1.8        |

第5表 火傷に対する効果

| 供試物               | 投与量      | 火傷指数<br>(ml) | 治癒率<br>(%) |
|-------------------|----------|--------------|------------|
| 対 照               | -        | 246±2.1      | -          |
| 1-4ジアミノブタン二塩酸塩    | 100mg/kg | 20.1±1.8     | 24.5       |
| ソルコセリル<br>注射液(比較) | 2.5ml/kg | 26.8±2.0     | 1.1        |

以上の試験結果から、本発明の有効成分である  
1, 4-ジアミノブタン酸が、優れた抗消化管炎

- 11 -

び慢性胃潰瘍、急性及び慢性十二指腸の如き消化  
管炎等や例えば皮膚創傷、火傷、手術後の切開部  
癒合の如き創傷に対する処置剤としての利用を例  
示することができる。

次に、本発明の具体的な製剤例を挙げるが本発  
明はこれら製剤例に限定されるものではない。

本発明の有効成分を経口投与する場合に、錠  
剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤とすればよ  
く、既製の許容し得る配合剤を配合し、所望の  
有効成分を含有する製剤とすることができる。

固形剤用配合剤としては、例えばゲンブレン、  
乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビト、  
リン酸カルシウム、塩酸カルシウム、トラガ  
ント、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロー  
ス、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポ  
リビニルピロリドン、微細晶セルロース、ステア  
リン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリ

特開昭54-163819(4)

ド作用及び解痛作用を有していることが明ら  
かである。

1, 4-ジアミノブタン又はその塩酸塩は、その薬理的応用  
し得る酸塩基もしくは有機酸塩は、これを抗消化  
管潰瘍剤として用いる場合、経口、皮下注射、静  
脈内注射、管内内注射等の方法で投与できる。特  
に経口投与によるのが好ましい。

成人の治療に用いる場合には、通常一日に0.5mg  
~100mg/kg bodyの範囲で投与し、特に1mg  
~50mg/kg bodyが好ましい。

また、これを皮膚創傷治療剤として用いる時は、  
経口、皮下注射、経皮、直接塗布等の方法で投与  
されうるが、特に直接塗布によるのが好ましい。

投与量は、通常一日に10mg~5g、特に20mg  
~8gが好ましい。

本発明の処置剤は、広い消化管潰瘍及び創傷に  
対する処置剤として有用であり、例えば、急性及

- 12 -

コール、ソルビタンモノオレート、ポリオキシエ  
チレン硬化ヒマシ油等が使用される。

経口用液剤は、水剤又はシロップ剤等とすれば  
よく、通常用いられる添加剤例えばメチルセルロ  
ーズ、ソルビトシロップ等を添加してもよい。

また、注射剤として使用する場合には、通常水  
溶液の形態とすればよく、この溶液に通常用いられる  
安定剤などを含有してもよい。

更にまた、経皮的に使用する場合には、軟膏剤  
などとすればよく、この軟膏に通常用いられる安定剤  
などを含有してもよい。

これらの製剤は、有効成分を約1%以上、好ま  
しくは約10%~約99%含有させることができ  
る。

#### 製剤例1 錠剤

下記の成分を有する錠剤を、通常の方法で調製  
した。

- 13 -

- 14 -

|                  |     |
|------------------|-----|
| 1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩 | 70部 |
| 乳 糖              | 10部 |
| ポリビニルピロリドン       | 8部  |
| タ ル ク            | 10部 |
| 成 粉              | 2部  |

#### 製剤例2 散剤

下記の成分を混合して散剤とした。

|                  |     |
|------------------|-----|
| 1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩 | 20部 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | 10部 |
| 乳 糖              | 70部 |

#### 製剤例3 カプセル剤

下記の成分を混合し、これを硬質ゼラチンに充てんすることによつて、カプセル剤を調製した。

|                  |     |
|------------------|-----|
| 1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩 | 70部 |
| 乳 糖              | 25部 |
| スナアリン酸マグネシウム     | 5部  |

#### 製剤例4 シロップ剤

は、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウム、三ケイ酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、ジヒドロアルミニウムアミノ酢酸、アミノアセテートアルミニウムグルタミネート、ポリアミンメチレン硫酸などの調製剤；アトロピン、ロートエキス、メサセリンブロマイド、プロベンセリンブロマイド、ペナクチリンメトブロマイド、メトスコポラミンブロイドなどの自律神経遮断剤；有機硫酸エステル及びその誘導体やベブスタテンなどの抗ペブシン剤；メチルメチオニンスルホニウム塩；ガストリフタムテン、幼牛胆汁抽出物質（ソルコセリル<sup>®</sup>）、豚胃粘膜加水分解物質（ガスターミン<sup>®</sup>）などの減酸剤；グリチルリチン、甘草エキスなどの甘草薬；L-グルタミン及びそ

特開昭54-163819(公)

下記成分を混合してシロップ剤とした。

|                  |     |
|------------------|-----|
| 1, 4-ジアミノブタン二塩酸塩 | 5部  |
| 白 糖              | 15部 |
| 精製水              | 80部 |

#### 製剤例5 注射剤

下記成分を注射用蒸留水に溶解し全量を100部（容量）とする。得られた溶液をアンプルに分注した後滅菌した。

|              |     |
|--------------|-----|
| 1, 4-ジアミノブタン | 10部 |
| ブドウ糖         | 4部  |

#### 製剤例6 軟膏剤

1, 4-ジアミノブタン10部を蒸水軟膏90部に混合して軟膏とした。

本発明において、抗消化管蠕動剤として用いる場合前記配合剤のほか、他の抗消化管蠕動剤を混合して製剤とすることを出げない。

この場合使用され得る抗消化管蠕動剤として

の誘導体；アトランティン及びその誘導体；クロルベンゾキサシン塩酸塩などの鎮静剤（精神安定剤）；グフアニール、ファルネシル酢酸などのイソプレノ素薬剤；局所クロロフィリンナトリウム塩などのクロロフィル剤などがあげられる。

特許出願人 名 義 産 業 株 式 有 限 公 司

代 理 人 弁 理 士 小 田 島 平 吉

（外1名）

***This Page Blank (uspto)***